

## Ottimizzazione della terapia insulinica. Problemi irrisolti e necessità di nuove soluzioni da parte dei clinici

Insulin treatment optimization. Unmet needs and new solutions for clinicians



C.B. Giorda<sup>1</sup>

giordaca@tin.it

### RIASSUNTO

Questo articolo affronta le difficoltà e i problemi irrisolti per medici di famiglia, diabetologi e altri specialisti, nei confronti della prescrizione dell'insulina come terapia nel diabete di tipo 1 e di tipo 2. La necessità assoluta di ricorrere alla terapia insulinica, in certe fasi della malattia, per prevenire le complicanze acute e croniche del diabete è al di là di ogni dubbio, tuttavia persiste in tutto il mondo un certo grado di inerzia soprattutto nell'utilizzo nei soggetti con diabete di tipo 2. Dati italiani molto informativi (ANNA-LI AMD) evidenziano come la terapia insulinica sia avviata tardivamente, a valori medi di HbA1c elevati (8,9%) e, soprattutto, dopo 24 mesi di esposizione a livelli di iperglicemia dannosa. Vengono discusse alcune situazioni che potrebbero spiegare queste inefficienze assistenziali: la tipologia del modello di cura in cui avviene la prescrizione e la presenza di un team diabetologico, la capacità e la motivazione del medico a titolare progressivamente l'insulina nel tempo, i dubbi residui di alcuni medici rispetto a un ruolo negativo dell'insulina nello sviluppo di aterosclerosi o tumori, il timore fondato per il progressivo aumento del peso corporeo. Un focus particolare è riservato alle ipoglicemie e al loro impatto clinico, soprattutto ai feed-back negativi che hanno sui terapeuti, oltre che economici per il sistema. In ultimo, viene affrontato il tema dei possibili vantaggi derivanti dall'uso di farmaci innovativi che limitano l'acquisizione di peso e riducono il fabbisogno insulinico totale in termini di unità.

**Parole chiave** Diabete mellito, Terapia insulinica, Necessità insoddisfatte dei clinici, Aumento del peso corporeo, Ipoglicemie

### SUMMARY

This article tackles the current unmet needs of doctors (diabetologists, other specialists, primary care physicians) regarding insulin treatment in type 1 and type 2 diabetic patients. The necessity of insulin to prevent both acute and chronic complications is unquestionable and reported by all guidelines. However a fair degree of inertia still exists worldwide, especially as regards utilization of insulin in type 2 diabetes patients. Italian data reveal that insulin is started late, at an average value of HbA1c of 8.9% and after 24 months of exposure to elevated, harmful hyperglycemia. Several possible reasons which may concur to explain this limitation are discussed: the type of care model and the presence of a diabetes team, the ability and motivation of doctors to titrate insulin over time, doctors' residual concerns about the possible risk of increased atherosclerosis or cancerogenesis linked with insulin treatment, the worries for an excess of weight gain. A focus on the fear of hypoglycemia, which can be regarded as the strongest drawback in diabetes treatment and which interferes with the maintenance of tight glycemic control, is also reported. Finally, it is addressed the possible advantage of medications to be added to insulin therapy and capable of reducing weight and number of units of insulin required.

**Key words** Diabetes mellitus, Insulin therapy, Physicians unmet needs, Weight gain, Hypoglycemia

### INTRODUZIONE

Non vi è campo d'azione in cui la professione del diabetologo si caratterizzi in modo inequivocabile e insostituibile come quello della terapia insulinica, a pari merito soltanto con quello dell'autocontrollo glicemico. Il diabetologo può farsi carico di aspetti diversi del

<sup>1</sup> S.C. Malattie Metaboliche e Diabetologia - ASL Torino 5.

diabete (complicanze, educazione, gravidanza), ma in tutti questi ambiti non potrà mai delegare la gestione della terapia insulinica. Diverso è il ruolo che possono acquisire altri specialisti, internisti in particolare, e il medico di famiglia, i quali hanno con la terapia insulinica un rapporto importante, ma non prioritario e continuativo, da cui ne deriva spesso una conoscenza buona del problema, ma che non raggiunge il grado di confidenza e competenza gestionale dei diabetologi. Affrontando pertanto il tema della terapia insulinica dal punto di vista dei medici che la prescrivono, emerge chiaramente come le problematiche cliniche collegate, e i vissuti, siano diversi: la medicina di famiglia tende ad avere più incertezze sul quando e come avviare l'insulina nel paziente con diabete di tipo 2 (DM2), l'internista spesso sa gestire l'avvio della dose, ma manca della visione successiva della presa in carico, dell'educazione del paziente e della rimodulazione della dose nel tempo. Una modalità peculiare di percepire il trattamento insulinico è quella delle divisioni di ricovero ospedaliere dove spesso medici, infermieri e caposala sono scarsamente coinvolti negli sforzi per migliorare il controllo metabolico del paziente, ma sono ossessivamente attenti a evitare le ipoglicemie, eventi sgradevoli, improvvisi, che coinvolgono e impegnano il personale del reparto e possono lasciare il segno.

Inoltre, diversi sono i problemi e i vissuti dei terapeuti a seconda delle tipologie di pazienti che si incontrano giornalmente.

Nel diabete di tipo 1 (DM1), l'indicazione all'insulina è chiara, si tratta di una terapia ormonale sostitutiva, e lo sforzo continuo della ricerca tecnologica e farmaceutica, ma anche del clinico, è quella di mimare al meglio il pattern fisiologico di secrezione ormonale, vale a dire la quota basale e i boli bifasici ai pasti. È un compito difficile, che espone il paziente al rischio di ipoglicemie, ma cui sono associati outcome inconfutabilmente favorevoli: dati, ormai storici, di osservazione della coorte del trial DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) hanno evidenziato che un'intensa e precoce cura della glicemia, volta a ridurre i livelli di emoglobina glicata (HbA1C), ha un effetto preventivo non solo sulle complicanze microangiopatiche, ma anche su quelle cardiovascolari a distanza di anni.

Diversa è la storia nel DM2. Solo negli ultimi 10-12 anni si è passati da una visione di terapia "ultima spiaggia" a quella di strategia da mettere in atto ai primi deterioramenti della funzione beta-cellulare, o cui ricorrere anche temporaneamente in ogni momento della storia naturale della malattia. Un salto culturale in avanti è testimoniato dalla versione 2005 delle Linee Guida International Diabetes Federation

(IDF)<sup>(1)</sup> in cui si proponeva di avviare la terapia insulinica nel momento in cui le modifiche allo stile di vita e la terapia orale non permettono di raggiungere gli obiettivi terapeutici, di gestire l'avvio e l'aumento della dose come un trial e di informare il paziente, fin dall'esordio, che la terapia insulinica è, in genere, la migliore opzione terapeutica per il diabete.

Concetti, quelli dell'IDF, che risuonano come una sfida rispetto all'evidenza dell'inerzia terapeutica e dell'intervento rimandato nel tempo, realtà che, vedremo più avanti, sono purtroppo diffuse ancora oggi. Promuovere l'informazione e la formazione sulle novità della terapia insulinica è quindi un obbligo prioritario per la comunità scientifica.

## FATTORI CONDIZIONANTI L'AVVIO E LA GESTIONE DELLA TERAPIA INSULINICA. NECESSITÀ CLINICHE E ASSISTENZIALI INSODDISFATTE

### Fattori organizzativi e culturali

Un fattore condizionante l'uso di insulina, di cui spesso si tiene poco conto, è rappresentato dalle risorse del modello assistenziale. I clinici, in particolare i diabetologi, sono molto influenzati dalla disponibilità o assenza di un team (in particolare infermieri dedicati) nel momento di avvio della terapia insulinica, soprattutto nel DM2. È intuibile che la propensione a prescrivere una terapia insulinica, solo basale o ancor di più basal-bolus, è ben diversa se il medico deve farsi carico diretto dell'addestramento e dell'educazione del paziente, come avviene spesso in alcune realtà territoriali, o se invece delega queste funzioni a un infermiere dedicato. Certe differenze di area rilevabili in realtà regionali italiane, consistenti nel maggior utilizzo di sulfaniluree e nel minor ricorso al trattamento insulinico, sono sicuramente attribuibili a fattori di questo genere e non solo a carenze di tipo culturale o scientifico. In alcuni lavori internazionali sull'impatto del modello assistenziale sui ricoveri ospedalieri e sulla qualità dell'assistenza, emerge nettamente come ai pazienti seguiti dai centri diabetologici più organizzati e con più personale corrispondano percentuali di utilizzo maggiore di insulina. Dati non pubblicati, a corredo di lavori internazionali storici elaborati sui dati amministrativi della Regione Piemonte<sup>(2)</sup> e pubblicati su riviste importanti, evidenziano una correlazione lineare tra ore infermieristiche e la propensione all'utilizzo di insulina o autocontrollo.

A questo elemento si affianca il ben noto e ancor diffuso fenomeno della scarsa convinzione di alcuni spe-

cialisti a utilizzare l'insulina. In una pubblicazione del 2005 che ha fatto epoca, una survey internazionale a primo nome Peyrot<sup>(3)</sup>, oltre a motivazioni quali la carenza di tempo per istruire il paziente, la preoccupazione per le ipoglicemie e per l'aumento di peso e la presumibile peggiore compliance dei pazienti, il 50-55% dei medici affermava che preferivano dilazionare l'inizio della terapia insulinica fino a quando non fosse "assolutamente essenziale". Questo aspetto calato nella realtà del DM2 conferma come il concetto di uso farmacologico della terapia insulinica stenti ad affermarsi di fronte alla diffusa percezione che in questo tipo di diabete la terapia insulinica sia sostitutiva.

Da qui discendono anche fenomeni di inerzia evidenti sia negli studi internazionali sia in pubblicazioni nazionali come gli ANNALI AMD (vedi oltre), quali la scarsa propensione a titolare l'insulina ("prescrivo l'insulina ma poi non seguo un algoritmi per titolarla nel tempo"). Nello studio IMPROVE, uno studio osservazionale del 2010 sull'uso di insuline, incluse le pre-mix, nella realtà internazionale, nella coorte dei 1371 pazienti italiani con DM2, a 6 mesi dall'avvio della terapia insulinica la dose media di insulina passava da 0,29 a

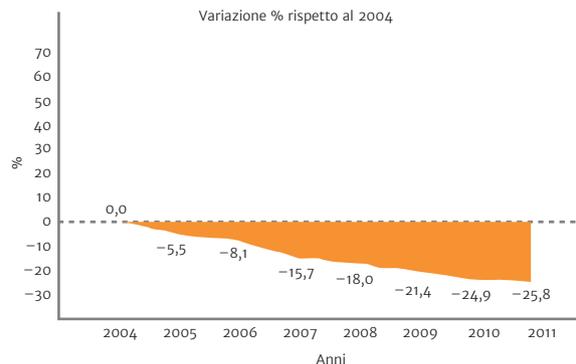
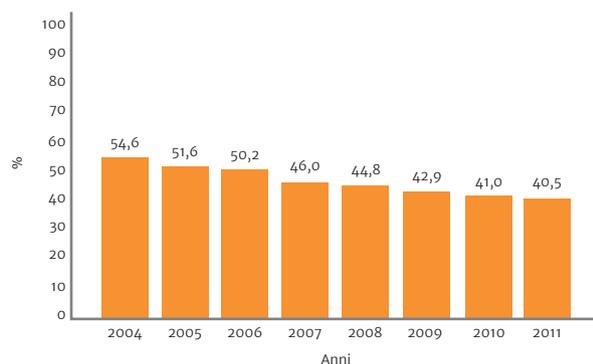
0,31 U/Kg, un incremento minimo pari al 9%, a testimonianza di una scarsa attività di titolazione nelle settimane seguenti l'avvio del trattamento<sup>(4)</sup>.

Il sospetto è che il medico non utilizzi il valore di glicemia da raggiungere per guidare la cura quanto, per contro, abbia la sensazione di aver già assolto il proprio compito infrangendo il tabù della terapia insulinica.

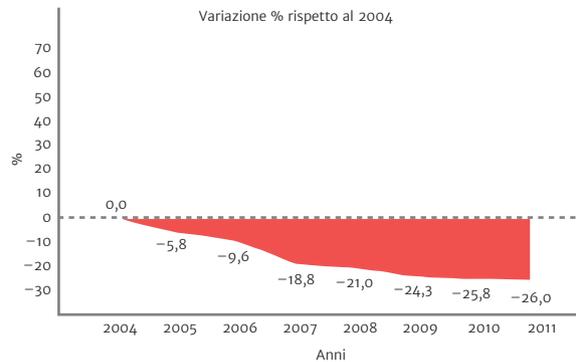
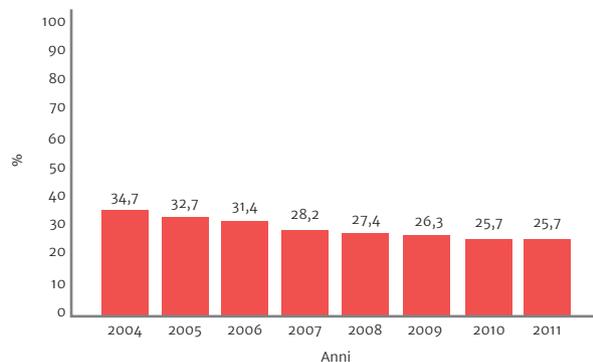
In Italia, vi sono almeno tre importanti fonti di informazione sulle dinamiche della terapia insulinica nei servizi di diabetologia: gli ANNALI AMD 2012<sup>(5)</sup> dove viene analizzata l'evoluzione dell'uso dell'insulina nei servizi specialistici dal 2005 al 2011, la monografia "Cambiamento delle terapie nel diabete di tipo 2" del 2012<sup>(6)</sup> e la monografia "Avvio della terapia insulinica" del 2014<sup>(7)</sup>.

Negli ANNALI AMD 2012, affrontati in dettaglio nel paragrafo successivo, apprendiamo che in 8 anni l'utilizzo di insulina nel DM2 è aumentato del 60% e che 1 su 5 dei soggetti in carico ai servizi è insulinizzato, a conferma del progressivo cambiamento culturale in atto nel trattamento del diabete. Tuttavia, con l'introduzione di due importanti indicatori di appropriatezza (Figura 1) abbiamo una mi-

**SOGGETTI CON HbA1c > 9,0% NON TRATTATI CON INSULINA**



**SOGGETTI CON HbA1c > 9,0% NONOSTANTE IL TRATTAMENTO CON INSULINA**



**Figura 1** Indicatori di intensità/appropriatezza del trattamento insulinico nel diabete di tipo 2 ((Rielaborazione da ANNALI AMD 2012).

gliore visione del fenomeno: il “numero di soggetti con HbA1c > 9 non trattati con insulina”, indicatore principe di inerzia terapeutica, decresce di 14 punti ma rimane ancora inspiegabilmente alto, mentre il “numero di soggetti con HbA1c > 9 nonostante il trattamento con insulina”, indicatore elettivo di intensità di cura, migliora anch’esso ma non quanto ci si potrebbe attendere. È la conferma che le difficoltà organizzative o le remore al tradurre in realtà le linee guida precedentemente citate, quali quelle dello studio IMPROVE e del lavoro di Peyrot, sono ancora presenti.

### Diverso impatto della terapia basale o multiniettiva negli ANNALI AMD

Una fotografia unica, molto chiara, dell’avvio della terapia insulinica nella “real life” dei servizi di diabetologia è fornita dalla monografia tratta dagli ANNALI AMD «Cambiamento delle terapie nel diabete di tipo 2» del 2012.

Le analisi sono state condotte su coorti diverse di pazienti, identificate al momento del cambio di terapia

con insulina. Il periodo di osservazione è di 8 anni, uno stesso soggetto può essere entrato a far parte di coorti diverse nelle varie fasi della sua storia di trattamento. Per ogni coorte sono riportate le caratteristiche descrittive della popolazione in occasione della visita in cui è stato registrato per la prima volta il cambio di terapia.

I dati analizzati riguardano caratteristiche socio-demografiche (età, sesso) e parametri clinici (indice di massa corporea [BMI], HbA1c, valori pressori, trigliceridi, colesterolo totale, HDL e LDL).

Durante l’intero periodo di osservazione 2004-2011, un totale di 57.920 pazienti precedentemente in terapia con ipoglicemizzanti orali è stato avviato a terapia insulinica basale, mentre 81.407 pazienti hanno iniziato una terapia insulinica multiniettiva basal-bolus. Le caratteristiche di questi pazienti al momento del cambio di terapia sono riportate nella tabella 1. In particolare, la tabella mostra come i pazienti passati da terapia orale a insulina basale siano relativamente giovani e con una durata media di malattia di 10,9 anni, mentre i pazienti che iniziano la

**Tabella 1** A. Caratteristiche dei pazienti per cui è stata avviata una terapia con analoghi lenti dell’insulina (a sinistra) B. Caratteristiche dei pazienti che hanno iniziato una terapia basal-plus/basal-bolus (a destra).

CARATTERISTICHE	MEDIA ± DS o %
ETÀ (ANNI)	62.1±11.2
MASCHI (%)	53.4%
DURATA DIABETE (ANNI)	10.9±8.3
BMI (KG/M <sup>2</sup> )	29.3±5.4
HBA1C (%)	8.9±1.6
HBA1C ≤ 7% (%)	11.5%
HBA1C >8% (%)	68.6%
PRESSIONE SISTOLICA (MMHG)	140±20
PRESSIONE DIASTOLICA (MMHG)	79±10
COLESTEROLO TOTALE (MG/DL)	186±43
COLESTEROLO HDL (MG/DL)	48±13
COLESTEROLO LDL (MG/DL)	106±35
TRIGLICERIDI (MG/DL)	166±129

CARATTERISTICHE	MEDIA ± DS o %
ETÀ (ANNI)	62.0±11.1
MASCHI (%)	52.2
DURATA DIABETE (ANNI)	13.1±9.2
BMI (KG/M <sup>2</sup> )	29.7±5.6
HBA1C (%)	8.8±1.8
HBA1C ≤ 7% (%)	13.5
HBA1C >8% (%)	64.4
PRESSIONE SISTOLICA (MMHG)	139±20
PRESSIONE DIASTOLICA (MMHG)	78±10
COLESTEROLO TOTALE (MG/DL)	185±44
COLESTEROLO HDL (MG/DL)	49±15
COLESTEROLO LDL (MG/DL)	105±35
TRIGLICERIDI (MG/DL)	165±143

Da: Monografia ANNALI AMD «Cambiamento delle terapie nel DM2».

terapia insulinica multiniettiva sono anagraficamente equivalenti ma con una durata media di malattia maggiore, di 13 anni. Sono del tutto sovrapponibili i parametri antropometrici, pressori e lipidici.

La maggior parte dei pazienti che sono andati incontro a inizio di una terapia con insulina basale era in trattamento con metformina e farmaci secretagoghi, mentre percentuali minori erano in trattamento con monoterapia.

Per quanto riguarda i farmaci da cui provengono i soggetti avviati alla multiniettiva, oltre due terzi dei pazienti (69,6%) erano già in terapia con insulina da sola o in associazione con ipoglicemizzanti orali.

L'analisi di parametri metabolici chiave nei 2 anni precedenti e nei 2 anni successivi al cambio di terapia quali HbA1c, peso (BMI), colesterolo HDL e trigliceridi, suddivisi per tipo di schema di insulinizzazione, è magistralmente sintetizzata dalla figura 2, rielaborazione di grafici della monografia. La media di HbA1c cui si avvia la terapia insulinica è circa 8,9% (74 mmol/mol), ma, dato rilevante, il passaggio avviene dopo 2 anni di esposizione a un'iperglicemia compresa tra valori di HbA1c di 8,2% e 8,9%.

Una riduzione significativa dell'HbA1c un anno dopo il cambio di terapia, si mantiene a distanza di 2 anni per la terapia con sola basale e forse ancor di più per la basal-bolus. Ma si noti come per la basal-bolus l'esposizione all'iperglicemia nei 2 anni precedenti sia maggiore.

L'analisi dei valori di BMI nei 2 anni precedenti e nei 2 anni successivi all'inizio della terapia insulinica documenta innanzi tutto come il BMI medio di avvio sia elevato a riprova dell'uso dell'insulina in soggetti insulinoresistenti. Nella terapia con sola basale, vi è un lieve aumento successivo, forse un recupero della quota persa per scompenso. Nella basal-bolus l'incremento a 12 e 24 mesi è marcato e significativo dal punto di vista clinico.

Come atteso, i trigliceridi sono la frazione lipoproteica su cui ha più impatto l'insulinizzazione: successivamente al cambio di terapia evidenziano una significativa progressiva diminuzione un anno dopo il cambio di terapia che si mantiene a distanza di 2 anni. Infine, il colesterolo LDL nei 2 anni precedenti e nei 2 anni successivi al cambio di terapia (dati non riportati nella figura) va incontro a una riduzione significativa dei valori negli anni prima del cambio di terapia che prosegue un anno dopo il cambio di terapia e a distanza di 2 anni, ma va tenuta presente l'interferenza importante del progressivo incremento dell'uso di statine in quegli anni. Per quanto riguarda il colesterolo HDL, si assiste a una diminuzione dei valori prima del cambio di terapia e a un

lieve aumento un anno dopo il cambio di terapia, che continua a distanza di 2 anni.

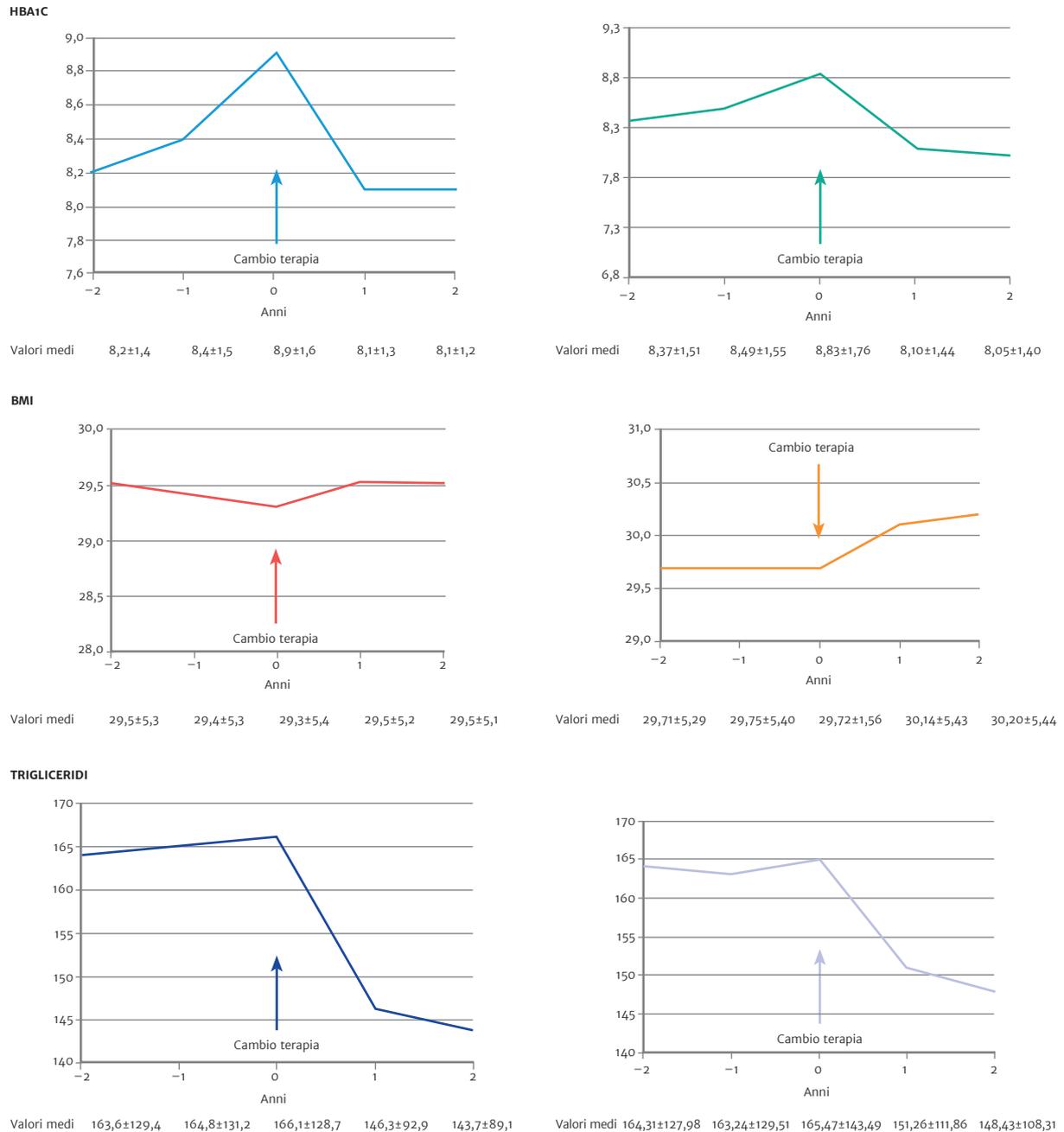
L'applicazione di modelli longitudinali a tutti i parametri considerati nei 2 anni precedenti e nei 2 anni successivi al cambio di terapia genera risultati altamente significativa dal punto di vista statistico ( $p < 0,0001$ ).

### Aterosclerosi e rischio di neoplasie

Per rimuovere il più possibile ogni freno alla terapia insulinica e per rispondere alle esigenze prioritarie dei clinici, quantomeno di alcuni medici specialisti e non, è indispensabile chiarire del tutto i rischi a lunga distanza dell'insulinizzazione.

Ancora oggi l'insulina deve talvolta difendersi dall'accusa di accelerare l'aterosclerosi aumentando il rischio cardiovascolare<sup>(8)</sup>, ipotesi che si è fatta strada negli anni '90 sulla base di studi osservazionali di popolazione, primo fra tutti il Paris Study<sup>(9)</sup> in cui la terapia insulinica si associava ad aumento degli eventi e mortalità. Nei primi lavori in realtà era l'insulinemia endogena del paziente a correlarsi con gli eventi cardiovascolari, riscontro che trova la sua giustificazione nel fatto che in questi casi l'iperinsulinemia è un marcatore di insulino-resistenza, il vero motore dell'aterosclerosi. Di fatto, l'insulina iatrogena sembra avere questa apparente caratteristica negativa negli studi osservazionali, mentre negli studi dove è presente la randomizzazione, ovvero i trial, questa associazione negativa non è osservabile. Gli studi descrittivi di coorte sono utilissimi per valutare la real life, ma mostrano limiti ai fini delle conclusioni. Il problema di questi studi è che manca la randomizzazione, per cui, anche se gli statistici utilizzano metodi matematici come il propensity score, che permette di ridurre al minimo la propensione alla prescrizione di un farmaco a un paziente perché ne ha bisogno, resta sempre il dubbio di un *indication bias*. Se il paziente è indicato per quel trattamento, giustamente riceve dal clinico quel trattamento: non è detto però che quello che succede dopo sia dovuto al farmaco, il quale potrebbe solo essere un marker di maggior gravità di malattia. La riprova della sicurezza dell'insulina è rinvenibile in trial di intervento come l'UKPDS<sup>(10)</sup>, dove addirittura a 20 anni la terapia si è rivelata moderatamente protettiva e lo studio Origin<sup>(11)</sup> nel quale 5 anni di trattamento intensivo con insulina hanno avuto un effetto neutro sul rischio cardiovascolare e un effetto protettivo sulle complicanze microangiopatiche.

Più sottile è il problema della possibile azione oncogena, sul lungo termine, della terapia insulinica in quanto è noto che l'insulina agisce come fattore di



**Figura 2** Confronto dell'evoluzione di 3 parametri all'avvio della terapia insulinica basale e multiiniettiva nel diabete di tipo 2 (rielaborazione da ref. 6).

crescita su vie intracellulari che potrebbero favorire la crescita neoplastica. In realtà, nonostante questo presupposto biomolecolare, a tutt'oggi non esistono evidenze degne di nota sul rischio cancerogeno dell'insulina e i trial sinora condotti (Origin in primis), per quanto di durata breve per valutare questo endpoint, non hanno minimamente supportato questa ipotesi. Nessuna linea guida riporta al momento questo problema, mentre tutte sottolineano l'assolu-

ta insostituibilità dell'insulina nel prevenire le complicanze del diabete. La stessa posizione è mantenuta dalle autorità regolatorie EMA e FDA.

### L'aumento di peso

L'aumento di peso indotto dalla terapia insulinica è oggettivamente un effetto indesiderato che può avere ripercussioni sulla propensione dei clinici a prescrivere queste terapie. Abbiamo visto dall'analisi degli

ANNALI come soprattutto con gli schemi basal-bolus si debbano mettere in conto mediamente 0,5-0,6 punti di BMI in più a 2 anni. In una interessante review sull'argomento "Weight gain and insulin treatment"<sup>(12)</sup>, Lager riferisce come i soggetti che più andranno incontro ad aumento di peso sono quelli con il peggior controllo metabolico pre-insulinizzazione, quelli che nella fase di scompenso iperglicemico avevano perso più Kg e, nel DM1 quelli con forte familiarità per DM2. A rigor di logica, esiste una differenza tra il recupero dell'adipe e del muscolo perso in fase catabolica (definito da alcuni autori *catch-up weight re-gain*), verosimilmente non patologico, e l'eccessivo accumulo di grasso cui va incontro nel tempo il tipico diabetico DM2 sovrappeso. Anche se non esistono dimostrazioni certe che peggiori direttamente il controllo lipidico, dell'ipertensione e il rischio cardiovascolare, l'aumento di peso può infastidire il paziente che lo percepisce come un fallimento terapeutico e riversa sul clinico resistenze a intensificare la terapia.

Un ruolo importante in questo ambito è svolto dai farmaci ipoglicemizzanti orali concomitanti. Molti lavori della letteratura evidenziano come l'aumento sia massimale se all'insulina vengono associate delle sulfoniluree o glinidi<sup>(13)</sup>, ragion per cui è senza dubbio consigliabile evitare questo tipo di associazione. Con il pioglitazone, che può essere associato per la sua proprietà di ridurre il fabbisogno numerico di unità, la precauzione riguarda la possibile eccessiva ritenzione idrosalina.

Per limitare l'aumento di peso, esistono contromosse farmacologiche, attualmente oggetto di particolare attenzione da parte della comunità scientifica per le interessanti prospettive che lasciano intravedere. A parte la metformina, cui corrisponde un effetto modesto sull'acquisizione di peso, l'empaflifozin e gli SGLT2 inibitori e la liraglutide e i GLP1-RA hanno importanti evidenze di efficacia nella riduzione del peso corporeo, ma anche di mortalità.

Gli SGLT2-i, che inducono la perdita sino a 70 g al giorno di glucosio con le urine, determinano riduzioni durature di peso proprio attraverso questo meccanismo, che corrisponde a una taglio di circa 280 Kcal giornaliera. Questi farmaci sono associabili alla terapia insulinica e ne riducono il fabbisogno di unità giornaliera. Nel trial EMPA REG OUTCOME<sup>(14)</sup> empaglifozin ha confermato questo effetto sul peso, ma soprattutto ha determinato una riduzione della mortalità generale del 38%.

I GLP1-RA inducono perdita di peso mediante un'azione sul Sistema Nervoso Centrale con riduzione qualitativa dell'appetito e probabilmente rallenta-

mento della motilità gastrointestinale. Una novità assoluta presentata con lo studio LEADER<sup>(15)</sup>, nel giugno 2016, è rappresentata dai benefici di liraglutide, un farmaco che è entrato nel ristretto novero delle terapie che cambiano il corso della malattia e riducono la mortalità dei pazienti con diabete, oltre ad avere azioni positive sulla prevenzione delle complicanze microangiopatiche e cardiovascolari.

Il futuro vedrà sempre di più l'associazione di queste classi di farmaci con la terapia insulinica.

### Il timore di indurre il rischio di ipoglicemia

Certamente l'ipoglicemia è il più noto e studiato fattore limitante la terapia insulinica e abbiamo già visto come le ipoglicemie siano la reazione avversa più temuta dai clinici, seppure con sfumature diverse tra specialisti, ospedalieri e medici di famiglia.

Le ipoglicemie nel diabete costituiscono un capitolo a sé stante per la prevalenza e la complessità del fenomeno nonché per il loro impatto clinico e sociale. Tutti i farmaci ipoglicemizzanti sono in qualche modo stati messi in rapporto con episodi ipoglicemici, ma è unanimemente riconosciuto che l'insulina e i secretagoghi o attivatori del recettore SUR (sulfoniluree e glinidi) sono di gran lunga i principali impuntati della frequenza di eventi ipoglicemici.

Anche tra le insuline l'innovazione farmacologica viene incontro alla necessità del clinico di ridurre al massimo le ipoglicemie. Passi avanti notevoli sono già stati fatti nel passaggio dalle insuline umane agli analoghi, più stabili e fisiologici e associati a minor tasso di ipoglicemie. I dati del programma di sviluppo clinico dell'insulina Degludec<sup>(16)</sup> evidenziano bene le potenzialità di questo farmaco nel ridurre gli eventi ipoglicemici, in particolare le ipoglicemie notturne, a fronte del mantenimento di uno stretto controllo glicemico. L'insulina Glargine 300<sup>(18)</sup>, non ancora rimborsata dal Servizio Sanitario Nazionale, ha anch'essa avviato un programma di studi da cui emerge una capacità di ridurre le ipoglicemie (RR 0,94; IC 0,90-0,98)<sup>(17)</sup>. Tutto questo può tradursi in una nuova terapia con meno effetti avversi e quindi con ricadute sull'aderenza al trattamento insulinico e, conseguente, controllo glicemico più stretto.

Fattori legati alle caratteristiche del paziente e alla sua capacità di gestione della malattia possono svolgere un ruolo nel favorire l'insorgenza di ipoglicemie. Tra questi ricordiamo l'inadeguato introito di carboidrati, il salto del pasto, l'esercizio fisico non previsto, le restrizioni caloriche in "diete", l'assunzione di alcol (senza assunzione di carboidrati), il

malassorbimento (a volte per concomitante morbo celiaco) e la gastroparesi in presenza di neuropatia autonoma.

Le variazioni della sensibilità o della biodisponibilità insulinica come l'insufficienza renale (accumulo e ridotta neoglucogenesi), l'attività fisica o le fasi di remissione post-iniziale nel diabete di tipo 1, il primo trimestre di gravidanza o il post-partum, hanno anch'esse un peso determinante a parità di terapia con l'insulina, nel favorire il fenomeno delle ipoglicemie. In particolare l'insufficienza renale, che con l'invecchiamento della popolazione diviene una comorbilità sempre più frequente, sta diventando una condizione di rischio da considerare con la massima attenzione. È quindi estremamente importante che la scelta delle insuline (long acting, rapida e ultrarapida) sia personalizzata in relazione alle caratteristiche del paziente, ma anche alla sua storia anamnestica, alle comorbilità e al pattern dell'autocontrollo rilevato (prevalente iperglicemia a digiuno, post prandiale o ambedue). Una corretta conoscenza della farmacocinetica e farmacodinamica delle varie insuline è un valore aggiunto nella decisione terapeutica.

Per quanto riguarda l'insulina stessa, è noto che le variazioni della sua farmacocinetica come il cambiamento del tipo e/o formulazione dell'insulina, il cambiamento del sito di iniezione, le lipodistrofie in sede di iniezione o la temperatura cutanea influiscono sulla risposta alla terapia.

Quindi, lo stretto controllo glicemico, ottenuto con il trattamento insulinico, se da un lato riduce il rischio di complicanze micro- e macro-vascolari, d'altro lato può indurre un tributo negativo di un'aumentata incidenza di ipoglicemie. Studi italiani recenti, di rilevanza internazionale, come Hypothesis<sup>(18)</sup> e Hypos-1<sup>(19)</sup> evidenziano come questo effetto avverso abbia ricadute notevoli in termini di accesso ai DEA e di ospedalizzazione e come contribuisca in maniera rilevante alla mortalità e ai costi assistenziali. Lo studio Hypos-1 ci fornisce una dimensione attuale del fenomeno delle ipoglicemie nella vita reale. Anche in un'epoca che può contare su analoghi insulini, device iniettivi, pompe e affinamento dell'autocontrollo, l'ipoglicemia grava ancora fortemente sui pazienti con DM1 con un'ipoglicemia grave ogni due pazienti all'anno. Nel DM2, l'ipoglicemia grave è comunque ricorrente e tende a colpire circa un terzo dei trattati con insulina. Il fenomeno ha anche un impatto importante in termini di costi perché la gestione delle complicanze da ipoglicemia, sia dirette sia indirette, inclusive dell'ospedalizzazione o dell'impegno di sorveglianza dei familiari o ca-

regivers, è elevato. Dai dati dello studio Hypos-1 si calcola che il costo delle ipoglicemie in Italia, per difetto, sia di 107 milioni di euro, pari al 60% della spesa per insulina.

Il feedback negativo nel controllo metabolico del diabete, a carico sia del paziente sia del diabetologo, che può tradursi in una pericolosa propensione all'inerzia terapeutica, è un aspetto importante da considerare nella gestione clinica. L'ipoglicemia può avere un impatto psicologico molto forte anche sul terapeuta, oltre che sul paziente. Il medico e il team diabetologico recepiscono l'ansia e il malessere del paziente essendone spesso coinvolti emotivamente e non di rado assumono un atteggiamento conservativo precauzionale nel trattamento, il quale si traduce in una limitazione al raggiungimento del compenso metabolico. L'ipoglicemia proprio per tali motivi, diviene la maggior limitazione esistente alla cura del diabete.

Studi come Hypos-1 e Hypothesis testimoniano come la comunità scientifica italiana sia impegnata in vari aspetti della ricerca in modo da produrre dati che permettano il miglior approccio assistenziale possibile. Parallelamente, su un altro fronte, l'industria è impegnata nella ricerca e produce soluzioni farmacologiche che riducono al minimo il rischio di ipoglicemia. Certamente deve essere sfatata la convinzione che l'ipoglicemia sia un tributo quasi inevitabile da pagare per la cura del diabete.

## CONCLUSIONI

Abbiamo visto, e cercato di dare un'interpretazione, ad alcune situazioni che potrebbero spiegare alcune inefficienze assistenziali nel campo della terapia insulinica: l'influenza del modello di cura in cui avviene la prescrizione e la presenza di un team diabetologico, la capacità e la motivazione del medico a titolare progressivamente l'insulina nel tempo, i dubbi residui di alcuni medici rispetto a un ruolo negativo dell'insulina nello sviluppo di aterosclerosi o tumori, il timore fondato per il progressivo aumento del peso corporeo e delle ipoglicemie, soprattutto al loro impatto clinico.

Una monografia come questa sulle attuali prospettive della terapia insulinica, dove si analizzano le nuove molecole che grazie alla ricerca dell'industria del farmaco vengono offerte per l'uso clinico, rappresenta un importante tassello nell'aggiornamento continuo. Il diabetologo diventa il catalizzatore tramite cui i vantaggi dell'innovazione farmacologica si traducono in miglioramento della cura, e della qualità della vita, dei pazienti.

## BIBLIOGRAFIA

1. International Diabetes Federation 2005 Guidelines <https://www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf>.
2. Giorda CB, Picariello R, Nada E, Tartaglino B, Marafetti L, Costa G, Petrelli A, Gnani R. Comparison of direct costs of type 2 diabetes care: different care models with different outcomes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 24(7):717-24, 2014. doi: 10.1016/j.numecd.2014.01.009. Epub 2014 Jan 28.
3. Peyrot M1, Rubin RR, Lauritzen T, Skovlund SE, Snoek FJ, Matthews DR, Landgraf R, Kleinbreil L. International DAWN Advisory Panel. Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study. *Diabetes Care* 28(11):2673-9, 2005.
4. Giorda C, Boemi M, Borzi V, Chiaramonte F, Mattei P, Tribulato A. The IMPROVE study – a multinational, multicentre, observational study in type 2 diabetes: results from the Italian cohort. *Acta Biomed* 81(2):115-24, 2010.
5. <http://www.infodiabetes.it/files/ANNALI-AMD/2012/Annali%202012.pdfXx>.
6. <http://www.infodiabetes.it/files/ANNALI-AMD/2013/Annali%202013%20Terapie%20per%20web.pdf>.
7. [http://www.infodiabetes.it/files/ANNALI-AMD/2014/2014\\_Mono\\_terapia-insulinica\\_2005-2011.pdf](http://www.infodiabetes.it/files/ANNALI-AMD/2014/2014_Mono_terapia-insulinica_2005-2011.pdf).
8. Stoekenbroek RM, Rensing KL, Bernelot Moens SJ, Nieuwdorp M, DeVries JH, Zwinderman AH, Stroes ES, Currie CJ, Hutten BA. High daily insulin exposure in patients with type 2 diabetes is associated with increased risk of cardiovascular events. *Atherosclerosis* 240(2):318-23, 2015. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.040. Epub 2015 Mar 30.
9. Fontbonne AM1, Eschwège EM. Insulin and cardiovascular disease. Paris Prospective Study. *Diabetes Care* 14(6):461-9, 1991.
10. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359(15):1577-89, 2008. doi: 10.1056/NEJMoa0806470. Epub 2008 Sep 10.
11. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Rid-dle MC, Rydén LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 26;367(4):319-28, 2012. doi: 10.1056/NEJMoa1203858. Epub 2012 Jun 11.
12. Larger E. Weight gain and insulin treatment. *Diabetes Metab* 31(4 Pt 2):S51-S56, 2005.
13. Barnett AH. Complementing insulin therapy to achieve glycemic control. *Adv Ther* 30(6):557-76, 2013.
14. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. EMPA-REG OUTCOME Investigators Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373(22):2117-28, 2015. doi: 10.1056/NEJMoa1504720. Epub 2015 Sep 17.
15. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB. LEADERSteering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375(4):311-22, 2016. doi: 10.1056/NEJMoa1603827. Epub 2016 Jun 13.
16. Monami M, Mannucci E. Efficacy and safety of degludec insulin: a meta-analysis of randomised trials. *Curr Med Res Opin* 29(4):339-42, 2013.
17. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000309/human\\_med\\_000955.jsp&mid=WCOb01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000309/human_med_000955.jsp&mid=WCOb01ac058001d124).
18. Giorda CB, Ozzello A, Gentile S, Corsi A, Iannarelli R, Baccetti F, Lucisano G, Nicolucci A, Rossi MC. On behalf the HYPOS-1 Study Group. Incidence and Correlates of Hypoglycemia in Type 2 Diabetes. The Hypos-1 Study. *J Diabetes Metab* 5:3, 2014. <http://dx.doi.org/10.4172/2155-6156.1000344>
19. Marchesini G, Veronese G, Forlani G, Forlani G, Ricciardi LM, Fabbri A. Italian Society of Emergency Medicine SIMEU. The management of severe hypoglycemia by the emergency system: the HYPOTHESIS study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 24(11):1181-8, 2014. doi: 10.1016/j.numecd.2014.05.012. Epub 2014 May 29.